

**Untersuchungen über die Regelung
der Erythrozyten- und Hämoglobin-
konzentration des Blutes
beim Kaninchen**

Klaus Dieter Zang

1964

Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DEM
MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR BIOCHEMIE, MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. A. Butenandt

**Untersuchungen über die Regelung
der Erythrozyten- und Hämoglobin-
konzentration des Blutes
beim Kaninchen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Klaus Dieter Zang
aus Ludwigshafen am Rhein

München 1961

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. G. Ruhenstroth-Bauer

Mitberichterstatter: Professor Dr. A. Butenandt

Dekan: Professor Dr. W. Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 12. 1961



Diese Arbeit wurde in der Zeit von Juni 1958 bis
Oktober 1960 am Max-Planck-Institut für Biochemie
durchgeführt.

Ich danke Herrn Professor Dr. Butenandt und Herrn
Professor Dr. Ruhenstroth-Bauer für die gestellte
Aufgabe und die wohlwollende und großzügige För-
derung der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

=====

	Seite
Problemstellung	1
Allgemeine Methodik	8
Ergebnisse	10
A. Untersuchungen über die Regelung der Erythrozytenkonzentration im Blut	
I. Operative Eingriffe	
1. Splenektomien und Scheinoperationen	10
2. Einsetzen eines Druckkörpers in Milzlage	11
3. Entfernung des großen Netzes (Omentum maius)	13
4. Unterbindung der großen Magenvene (V. coronaria ventriculi)	15
II. Mechanische Eingriffe	
5. Saugversuche am Ohr	18
6. Druckversuche am Oberbauch	19
III. (7.) Aderlässe an normalen und entmilzten Tieren	20
IV. Pharmakologische Versuche	
8. Infusion von physiologischer Kochsalzlösung	21
9. Infusion von Phenylbutazon und Laurinsäure	22
10. Infusion von Hämolysat	22
11. Injektion von Pyrogenen	24
B. Untersuchungen über die Regelung der Hämoglobinkonzentration im Blut	
I. Untersuchungen über kurzfristige Färbeindex- schwankungen	25
1. Splenektomien	26
2. Pyrexalinjektionen	26
II. Untersuchungen über den Entstehungsmechanismus der Färbeindexschwankungen	27
Diskussion	29
Abbildungen	37
Zusammenfassung	39
Literatur	41

Nach den ersten Veröffentlichungen von WAGNER (1,2,3) ist in den letzten Jahrzehnten sehr viel über Regelungsvorgänge in der Biologie gearbeitet worden; für immer mehr Lebenserscheinungen ergibt sich, daß sie geschlossene Rückkoppelungskreise darstellen. Die Terminologie dieser Forschungsrichtung ist dabei aus den Regelungsprinzipien der Technik (4) übernommen worden, die die Biologie gelehrt hat, eine Fülle schon bekannter Einzeltatsachen in entsprechenden Regelsystemen zu koordinieren. Es darf aber dabei nicht übersehen werden, daß es sich bei der Technik um offene, den steuernden Eingriff voraussetzende, in der Biologie um geschlossene Regelsysteme handelt (5).

Im Blut sind die Erythrozyten- und Hämoglobinkonzentration geregelte Größen, deren Zustandekommen durch das Zusammenspiel mehrerer Regelkreise ermöglicht wird und deren Abweichungen vom Sollwert der Organismus in Form einer Halterege- lung korrigiert (Abb. 1). Übergeordnete Prinzipien dieser Re- gelung sind das Gesamtblutvolumen, das der Körper im Gegensatz zum Plasmavolumen (6) aus kreislaufdynamischen Gründen auf einem möglichst konstanten Stellwert zu halten trachtet, und die Gesamthämoglobinmenge mit einem variablen Stellwert in Abhängigkeit vom Sauerstoffbedarf des Gewebes.

Anhand des Zeitverhaltens in der Folge von parallelen Re- gelabweichungen kommt zum Ausdruck, daß die Regelung des Ge- samtblutvolumens der Regelung der Gesamthämoglobinmenge über- geordnet ist: bei einem akuten Blutverlust findet man einen Zellkonzentrationsabfall, der dadurch zustande kommt, daß die verlorengegangene Blutmenge rasch durch eine entsprechende Flüssigkeitsmenge aus dem Interstitium ersetzt wird. Das durch den erlittenen Blutverlust eintretende Sauerstoffdefi- zit wird dagegen erst langsam durch eine vermehrte Erythro- poese wieder ausgeglichen; denn die Gesamthämoglobinmenge

wird über die Neubildung, bzw. den Abbau von Erythrozyten annähernd gleichen Hämoglobingehaltes geregelt.

In der Erythrozytenkonzentration, der am leichtesten meßbaren Größe vermaschen sich demnach drei Regelkreise: A) die Erythropoese, B) die Hämolysse, C) die Blutvolumensregelung. Die Hämoglobinkonzentration, die zweite leicht meßbare Größe gilt allgemein als lineare Funktion der Erythrozytenkonzentration; ob zusätzlich ein selbständiger Regelkreis anzunehmen ist, der eine Hämoglobinverschiebung bzw. Konstanthaltung unabhängig von der jeweiligen Erythrozytenkonzentration erlaubt, ist noch nicht bekannt. Wie im zweiten Teil dieser Arbeit gezeigt werden wird, lassen sich aber Hinweise dafür finden.

A) Über das Problem der Erythropoeseregulung durch ein spezifisches stoffliches Prinzip ist in den letzten Jahren sehr viel gearbeitet worden. Eine Fülle klinischer und experimenteller Befunde weist darauf hin, daß die Meßgröße dieser Regelung in der Sauerstoffversorgung des Gewebes zu suchen ist. Der Stellort dürfte in der Niere liegen, die mit einem erythropoetischen Hormon auf das Knochenmark als Stellmotor des Regelkreises einwirkt (7). Darüber hinaus liegen eine große Zahl von Untersuchungen vor, die über fördernde und hemmende, bzw. stellwertverstellende Einflüsse auf dieses Regelsystem berichten. Am meisten bearbeitet ist hierbei das Problem der sogenannten "splenogenen Markhemmung", einer Hemmwirkung, die die normale Milz auf die Zellproliferation des Knochenmarks ausüben soll. HEILMEYER veröffentlichte 1954 eine Zusammenstellung von über dreissig Arbeiten, die im Tierexperiment, aber auch beim Menschen über den Einfluß einer Splenektomie bei gesunder Milz auf die Erythrozytenkonzentration im Blut berichten (8). Das Ergebnis gibt die Unsicherheit wieder, die auf diesem Gebiet herrscht; teilen sich doch die Autoren in drei etwa gleichstarke Gruppen, die entweder für Zunahme oder für Abfall oder für Gleichbleiben der Blutzellkonzentration eintreten.

Entscheidende Bedeutung hatten in dieser Kontroverse die Untersuchungen von BOCK und FRENTZEL (9). Diese Autoren erzeugten durch Unterbinden der Milzvene beim Kaninchen eine deutliche normo- bis hypochrome Anämie und zogen daraus den Schluß, daß ein in der gesunden Milz gebildeter Knochenmarkshemmstoff, der bei normalem Kreislauf in der Leber entgiftet wird, nach der Unterbindung direkt zum Knochenmark gelange. Dieses experimentelle Ergebnis wurde vielfach bestätigt, die Deutung jedoch, die die Autoren dem Phänomen gaben, konnte widerlegt werden. RUHENSTROTH-BAUER konnte nämlich zeigen, daß Kaninchen nach einer BOCK-FRENTZELschen Unterbindung und einem darauf folgenden Aderlaß keine Hemmung der Erythropoese zeigen (10). Diesen Arbeiten verdanken wir jedoch einige interessante Aufschlüsse über das noch nicht völlig geklärte System der Blutvolumensregelung und die bis heute noch offene Frage, ob die Hämolyse einer selbständigen Regelung unterliegt.

B) Sollte ein derartiger Hämolyseregelkreis vorhanden sein, so wäre als Stellmotor das Retikulo-endotheliale System anzunehmen, das über eine Verminderung oder Erhöhung der Zellmauerung auf die Erythrozytenlebensdauer einwirkt. Über eine verlängerte Erythrozytenlebensdauer bei Höhenpolyglobulie sind noch keine gesicherten Ergebnisse bekannt, während REISSMANN eine beschleunigte Hämolyse bei deren Abklingen fand (11). Außerdem beobachteten OTTO und HEILMEYER, daß beim Menschen die Hämoglobinabbauprodukte in Blut und Stuhl nach einem Aderlaß stärker abnehmen, als es der Verminderung des Gesamthämoglobins entspricht (12).

Im Gegensatz zu diesen Befunden aus dem Bereich physiologischer Anpassungsvorgänge sind die zahlreichen Ergebnisse der Hämolyseforschung, die bei pathologischen Zuständen gewonnen wurden, in Bezug auf den fraglichen Regelkreis kaum zu verwerthen. So fanden z.B. ALTMAN und Mitarbeiter (13), daß bei der BOCK-FRENTZELschen Unterbindung der Milzvene die Erythrozytenlebensdauer auf ein Drittel fällt, und vermutlich dadurch die

Anämie ausgelöst wird. Auf ein stoffliches Prinzip als Überträger weisen die Versuche von DAVIS und ALPEN (14) hin. Diese Autoren fanden, daß Erythrozyten verbrühter Ratten in normalen Empfängertieren normal lang leben, während die Erythrozyten normaler Spendertiere in verbrühten Ratten eine verkürzte Lebensdauer hatten. Allerdings kann dieser Befund ebensogut auf einem physiologischen als auch auf einem pathologischen Mechanismus beruhen. Verschiedentlich wurden auch hämolytisch wirksame Organextrakte beschrieben (15), von denen aber wenig wahrscheinlich ist, daß sie die physiologische Zellmauserung bewirken. Unbestreitbar ist dagegen, daß sich die Milz in irgend einer spezifischen, über ihre RES-Natur hinausgehenden Weise am Prozeß der Hämolyse beteiligt. Darauf weist erstens ihre enorme Hypertrophie bei verschiedenen hämolytischen und nicht hämolytischen Anämien hin, die weit über das Wachstum des übrigen RES hinausgeht (16), und zweitens ihre Fähigkeit, die Erythrozyten nicht nur vermehrt abzubauen, sondern auch deren osmotische Resistenz herabzusetzen (17).

C) Viele Befunde, vor allem von klinischer Seite liegen über die Blutvolumensregelung vor. Trotzdem lassen sich auch hier noch nicht alle Glieder des Regelkreises bestimmen. Gesichert ist, wie bei den beiden anderen Regelkreisen, der Stellmotor. Dieser liegt a) in dem Kapillarbereich (20), in dem eine Flüssigkeitsverschiebung zwischen Gefäßen und Interstitium möglich ist und b) in den Nieren (21), die die Flüssigkeitsbilanz durch Verminderung oder Vermehrung der Ausscheidung beeinflussen. Die beiden Motoren sind Synergisten, können aber auch unabhängig voneinander arbeiten und wenn nötig einander kompensieren. So ist einerseits ein nierenloses Kaninchen noch in der Lage, auf einen Aderlaß hin zu verdünnen, andererseits kommt es bei Hemmung der Diurese zu keiner Blutverdünnung (6). Für beide Motoren gibt es Hinweise, daß hämodynamische und onkotische Mechanismen allein nicht ausreichen, um die Volumensregelung zu erklären (6). Einen Hinweis für die Einschaltung eines stofflichen Prinzips bei der Blutvolumensregelung geben die

Versuche von RUHENSTROTH-BAUER, der nach Aderlaß eines Parabiosekaninchens bei beiden Partnern eine parallele Blutverdünnung ohne Austausch von zellulären Elementen fand (22).

a) Über den Stellort der Permeabilitätsregelung im Kapillarbereich liegen zahlreiche Versuche vor, die u.a. auf der Annahme beruhen, nach Entfernung des fraglichen Organs müsse eine Änderung des Stellwertes auftreten oder mindestens die Regelfähigkeit beeinflußt werden. Für Hypophyse, Pankreas, Duodenum und Leber fand RUHENSTROTH-BAUER, daß sie keine derartige Wirkung haben (6). SWINGLE konnte zeigen, daß die Entfernung der Nebennieren zu einer deutlichen Bluteindickung führt, die sich durch Gaben von Nebennierenrindenextrakten wieder beheben läßt (23). RUHENSTROTH-BAUER fand jedoch, daß Kaninchen nach einer Nebennierenentfernung noch in der Lage sind, auf einen Aderlaß hin zu verdünnen, diese Fähigkeit dann allmählich verlieren, durch Gaben von Nebennierenrindenhormon jedoch wieder gewinnen (24). Dieses Ergebnis läßt den Schluß zu, daß die Anwesenheit von Nebennierenrindenhormon zwar notwendig ist, damit das Verdünnungsprinzip sich auswirken kann, daß die Nebenniere selbst jedoch nicht den Stellort der Verdünnung darstellt. Ähnliche Ergebnisse liegen für die Hypophysenhinterlappenhormone als verstellendes, nicht aber regelndes Prinzip vor (25,26). Hierher gehören vermutlich auch die Befunde bei Cortison- und ACTH-Behandlung, die bei genügender Dauer meist zu einer deutlichen Verdünnungsanämie führen (27). Möglicherweise gehorchen die Anämien, die sich im Gefolge einer Therapie mit Phenazetinderivaten einstellen, dem gleichen vermuteten Mechanismus, einer vermehrten Natrium- und Wasserretention. Diese würde sich dann nicht nur in Form von interstitiellen Ödemen, sondern auch in einer allgemeinen Blutverdünnung auswirken (28).

Von besonderem Interesse sind die sehr umfangreichen Versuche von WOLLHEIM, der im Rahmen einer anderen Fragestellung die BOCK-FRENTZELSche Milzvenenunterbindung auf die übrigen Venen des Oberbauches ausweitete (29). Viele Unterbindungen, vor allem jedoch die der linken großen Magenvene, führten zu

einer deutlichen normo- bis hypochromen Anämie. Da die Anämie auch dann auftrat, wenn die Milz mit entfernt worden war, konnte eine verlangsamte oder vermehrte Milzdurchströmung nicht Ursache der Anämie sein. Möglicherweise handelt es sich um einen Hämolysemechanismus, ähnlich dem beim BOCK-FRENTZELschen Versuch oder es werden durch die Unterbindung bzw. über die eintretende Stauung, Pressorezeptoren gereizt, die eine Blutverdünnung auslösen, wie es ähnlich bei der nephrogenen Volumensregelung bekannt ist. Zahlreiche Befunde aus der Literatur weisen auf das Vorhandensein solcher Rezeptoren hin oder lassen sich in dieser Richtung deuten. Hierher gehört z.B. die Tatsache, daß im Zusammenhang mit Zwerchfellhernien oft Anämien auftreten, deren Entstehung sich nicht in allen Fällen mit Eisen- oder Vitamin-B₁₂-Resorptionsstörungen erklären läßt. Das gleiche gilt für manche raumfordernde Magentumoren (30). Auch die sogenannten "splenomegalen Anämien unklarer Genese" könnten eine mechanische Entstehungskomponente haben (31). Nicht zu übersehen sind auch die Befunde von BLOCH, der bei Ziegen durch den Druck einer Gummimanschette auf den Bauch eine deutliche, wenn auch kurzfristige Blut e i n d i c k u n g erzielte (32).

b) Über den Mechanismus der Blutvolumensregelung durch die Niere sind unsere Kenntnisse wesentlich eingehender. Der Fühler liegt im linken Herzvorhof und spricht auf Änderungen des intrathorakalen Druckes an. Unterdruck führt zu Diurese, Überdruck zu Oligurie. Die gleiche Reaktion beobachtet man bei einer Bluttransfusion, bzw. einem Aderlaß. Der Fühler erfäßt die Volumensschwankungen in Form von Druckänderungen (21). Die Bahn des Rezeptors führt wahrscheinlich über den Vagus zum Hypothalamus bzw. Hypophysenhinterlappen. Wird der Fühler des Regelkreises allein gereizt, so ändert sich die Erythrozytenkonzentration nicht, vermutlich infolge einer Kompensation durch den unter a) beschriebenen Regelkreis (6).

Zusammenfassend kann man sagen, daß nach den heutigen Kenntnissen an der Tatsache einer doppelten Blutvolumensregelung ebensowenig wie an der einer Erythropoeseregelung zu

zweifeln ist, daß jedoch ein selbständiger Regelkreis für die Hämolyse noch wenig gesichert ist. Über die Hämoglobinkonzentration als unabhängig geregelte Größe liegen keine Befunde vor. - Unsere Kenntnisse von den einzelnen Regelkreisen sind noch lückenhaft; einzelne Zwischenglieder fehlen und manche der bekannten werden im Laufe der Zeit vielleicht einander in anderer Weise zugeordnet werden.

Ziel dieser Arbeit war es, weitere Glieder der Blutzellkonzentrationsregelung zu analysieren und Hinweise auf eine mögliche Hämoglobinkonzentrationsregelung zu finden. Die Untersuchungen richteten sich in erster Linie auf die rasch erfolgenden Konzentrationsverschiebungen.

Allgemeine Methodik

=====

1. Tiermaterial:

Die Versuche wurden an Kaninchen durchgeführt. Die jeweiligen Rassen sind bei den betreffenden Versuchsgruppen angeführt.

2. Blutentnahme:

Kapillarblut wurde aus der mit Toluol hyperämisierten trockenen Ohr randvene durch Anstechen mit einer feinen Nadel gewonnen. Venenblut wurde nach der Methode von RUHENSTROTH-BAUER (10) mit einer Saugglocke aus dem eingeschnittenen Ohr rand abgesaugt. Das venöse Blut wurde durch Mischen 1:4 mit einer 3,8 %igen Natriumzitratlösung ungerinnbar gemacht.

3. Erythrozytenzählung und Hämoglobinbestimmung:

Die Zählung erfolgte in Gowers'scher Lösung streuungsphotometrisch mit dem Hellige-Hämoskop (33) mit einer Genauigkeit von $\pm 1,5$ %, bzw. elektronisch mit dem Coulter-Zählgerät (34) mit einer Genauigkeit von $\pm 0,15$ %.

Das Hämoglobin wurde als Oxyhämoglobin entweder mit dem Hellige-Hämoskop oder mit dem Beckman-DU-Spektralphotometer mit einer Genauigkeit von ± 1 % bestimmt.

4. Plasma-Hämoglobinbestimmung:

Sie erfolgte mithilfe der Soretbande des Oxyhämoglobins bei 414,5 m μ (49,50) im Beckman-DU-Spektralphotometer. Das Serum wurde 1:10 mit einer 0,16 %igen Ammoniaklösung verdünnt und die Extinktion gegen Wasser, bzw. gegen ein in der gleichen Weise verdünntes Standardserum gemessen.

5. Hämatokritbestimmung:

Der Hämatokrit wurde in einer Christ-Laborzentrifuge (5000 UpM/20 min) mit geeichten Röhrchen bestimmt.

6. Plasmavolumensbestimmung:

Diese erfolgte mit Evans-Blau (T 1824) (35,36). Den Tieren wurden 0,5 ml/kg Körpergewicht einer 0,5 %igen Lösung in die

Ohrtrandvene gespritzt und die nach 4 und nach 20 Minuten vorhandene Farbintensität des abzentrifugierten Plasmas einer Blutprobe gegen Nativplasma photometrisch bestimmt. Die Messung erfolgte bei 535 m μ in einem Beckman-DU-Spektralphotometer. Die Gesamtplasmamenge wurde durch Extrapolieren der Eliminationskurve berechnet.

7. Retikulozytenzählung:

Die Retikulozyten wurden nach der Methode von FEISSLY und LÜDIN (37) in der modifizierte Anordnung nach DERLATH (38) in einer 2 %igen Novocainlösung im Phasenkontrastmikroskop gezählt.

8. Infusionen:

Sie erfolgten mit einem Mikroinfusionsgerät, mit dem Flußgeschwindigkeiten von minimal 0,5 ml/Minute erreicht wurden. Der Kolben der Spritze wird bei dem Gerät elektromechanisch vorwärts bewegt. Die Spritze und die Nadel, die in der Ohrtrandvene des in einem Kasten fixierten Kaninchens liegt, sind über einen Polyäthylenschlauch miteinander verbunden.

9. Chirurgische Eingriffe:

Die Tiere wurden mit Pernocton (Riedel de Haen A.G.) 0,15 ml/kg Körpergewicht narkotisiert und in Rückenlage fixiert. Die Eingriffe erfolgten mit einem Elektrokauter. Als Nahtmaterial diente Seidenfaden. Die Art der einzelnen Eingriffe wird bei den betreffenden Versuchsgruppen beschrieben.

Ergebnisse

A. Untersuchungen über die Regelung der Erythrozytenkonzentration

im Blut

I. Operative Eingriffe:

1. Splenektomien und Scheinoperationen:

Wie bereits geschildert, herrscht noch keine einheitliche Auffassung über die Auswirkung einer Splenektomie auf die Erythrozytenkonzentration beim Kaninchen. Es wurde deshalb bei einer ersten Gruppe der Einfluß einer Scheinoperation und der einer Splenektomie untersucht.

Methodik: Eröffnen des Abdomen in der Medianlinie und Hervorziehen des Magens, der Milz und des Darmes, soweit erforderlich. Vorsichtiges Freipräparieren der Milz, Umstechung und Unterbindung der zu- und abführenden Gefäße, Resektion des Organes. Versenken der Eingeweide und zweischichtiger Verschuß der Wunde in fortlaufender Naht. Die Scheinoperationen erfolgten in der gleichen Weise, jedoch ohne die Milz oder deren Zirkulation zu verändern.

Ergebnis: Es wurden 2 Scheinoperationen und 8 Splenektomien durchgeführt. In keinem Fall ließ sich eine länger dauernde oder bleibende Änderung der Erythrozytenkonzentration hervorgerufen. Die in Tabelle 1 aufgeführten Operationen sind ohne Blutung abgelaufen. Nach der Operation trat meist eine kurzfristige, oft innerhalb Stunden verschwindende Konzentrationszunahme auf, die von einer wenige Tage anhaltenden Blutverdünnung gefolgt wurde. Bei den Tieren, bei denen lediglich eine Scheinoperation durchgeführt worden war, fehlte vor allem die Anstiegskomponente dieser Pendelbewegung um den normalen Konzentrationsstellwert.

2. Einsetzen eines Druckkörpers in Milzlage:

Die erste Versuchsgruppe hat gezeigt, daß die Entfernung einer gesunden Milz zu keiner bleibenden Änderung des Stellwerts der Erythrozytenkonzentration führt. Bei einer zweiten Gruppe von Kaninchen, ebenfalls unterschiedlicher Rasse, wurde ein eiförmiger Holzkörper als "künstlicher Tumor" in Milzlage implantiert. Mit dieser Versuchsanordnung wurde die Situation eines Milztumors geschaffen, bei dem nur die mechanische Komponente wirksam ist, während alle anderen unkontrollierbaren Tumoreraktionen fehlen. Damit konnte die eingangs gestellte Frage geprüft werden, ob ein mechanischer Druck in der Lage ist, eine Zellkonzentrationsänderung auszulösen.

Methodik: Die Laparotomie wurde in der in Abschnitt 1 beschriebenen Weise durchgeführt. Nach Entfernung der Milz oder ohne deren Entfernung, Einnähen eines glatten, eiförmigen etwa hühnereigroßen Holzkörpers von 60 g Gewicht. Der Holzkörper war kreuzförmig durchbohrt und mit einem säurefesten Kunstharzlack überzogen. Durch die Bohrungen wurden Seidenfäden gezogen und das Ei in Milzlage befestigt. Fixierungspunkte waren der linke hintere Zwerchfellwinkel und das Peritoneum in Höhe der unteren Rippenbogen. An der Magenwand erfolgte keine Befestigung.

Ergebnis: Der Versuch wurde an 12 Kaninchen durchgeführt. Die Reaktion der Tiere war unterschiedlich (Tabelle 2). Es hat den Anschein, daß die erwartete Verminderung des Stellwertes der Erythrozytenkonzentration dann eintritt, wenn bei dem betreffenden Tier zuvor noch kein Eingriff erfolgt war, bzw. dieser erste Eingriff nicht länger als einen Monat zurückliegt (Nr. 1 bis Nr. 6 der Tabelle 2). Möglicherweise bilden sich nach dem ersten Eingriff Verwachsungen, die nach erfolgter Implantation des Holzkörpers den Druck nicht mehr an die richtige Stelle gelangen lassen (Nr. 7 bis Nr. 11 der Tabelle 2). Für diese Annahme spricht auch, daß ein bei Tier 10 verwendeter kleinerer Holzkörper zu einer geringeren Verdünnung führte. Bei den

Tabelle 1: Splenektomien und Scheinoperationen:

Versuchstier	Eingriff	Änderung der Erythrozytenkonzentration in % des Ausgangswertes			Endwert nach 1-2 Wochen
		Maximaler Anstieg nach 2-3 Stunden	Maximaler Abfall nach 1-3 Tagen		
1. Deutscher Riese ♀	Splenektomie	+ 15	0	+	6
2. Rotsilber-K. ♀	Splenektomie	-	- 16		0
3. Grausilber-K. ♂	Splenektomie	-	- 18	+	2
4. Japaner-K. ♂	Splenektomie	+ 12	- 37	+	8
5. Japaner-K. ♀	Splenektomie	+ 12	- 6		0
6. Japaner-K. ♀	Splenektomie	+ 9	- 6		0
7. Japaner-K. ♂	Splenektomie	+ 11	- 6		0
8. Japaner-K. ♂	Splenektomie	+ 10	- 8	-	2
9. Neuseeländer-K. ♂	Scheinoperation	0	- 12	-	3
10. Neuseeländer-K. ♀	Scheinoperation	+ 2	- 16	-	2

Durchschnitt⁺⁺:

(1. - 8.)

 $M = 11,5 \%$ $\sigma_M = \pm 0,8 \%$ $M = 12,1 \%$ $\sigma_M = \pm 4,1 \%$

+) Es wurde jeweils der Mittelwert einer Doppelbestimmung auf ganze % auf- bzw. abgerundet.

++) M = Mittelwert, σ_M = Streuung des Mittelwertes.

positiv reagierenden Kaninchen lag der Mittelwert der Verdünnung bei $20,8 \pm 4,6$ %. Bei 3 von 7 Tieren bildete sich die Blutverdünnung nach etwa 2 Monaten zurück; dies geschah ohne Retikulozytose und ohne signifikante Änderung des Färbeindex.

3. Entfernung des großen Netzes (Omentum maius):

Das Ergebnis der vorhergehenden Versuchsgruppe läßt an einen pressorezeptorischen Mechanismus denken, der als Fühler der Volumensregelung wirkt, für den aber die Versuchsanordnung zu ungezielt war, denn der Druck erfolgte auf eine große Fläche und außerdem ergaben sich auch bei sorgfältiger Operationstechnik zwischen den einzelnen Kaninchen kleine Lageverschiebungen des künstlichen Tumors und damit der Druckschwerpunkte. Deshalb erlaubt das Versuchsergebnis nur im positiven Falle, d.h. bei einer Änderung des Stellwertes eine Aussage.

Ein großer Teil des ausgeübten Druckes wurde, außer auf Magen, Zwerchfell und Bauchwand, auf das große Netz ausgeübt, so daß insbesondere dessen ableitende Gefäße eine starke Stauung erleiden (6,29). Bei der dritten Gruppe von Kaninchen wurde deshalb der Einfluß einer Omentektomie, bzw. der Unterbindung der Netzvenen untersucht.

Methodik: Die Laparotomie wurde in der in Abschnitt 1 beschriebenen Weise durchgeführt. Entfaltung des Netzes und Unterbindung der Venen, bzw. Unterbindung und Durchtrennung der gesamten Netzgefäße und Resektion des Netzes.

Ergebnis: Der Versuch wurde an 10 Tieren durchgeführt (Tabelle 3). Auch hier zeigte sich, daß eine 3 Monate zuvor erfolgte Scheinoperation die Stellwertsänderung verhinderte. Bei den übrigen 8 Tieren erfolgte eine Blutverdünnung von im Mittel $20,3 \pm 2,5$ %, die nach 2 Monaten weitgehend abgeklungen war.

Tabelle 2: Einsetzen eines Druckkörpers in Milzlage:

Versuchstier	Eingriff ⁺⁾	Änderung der Erythrozytenkonzentration in % des Ausgangswertes	
		nach ~ 1 Woche	nach ~ 2 Mtn.
1. Schwarzsilber-K. ♀	I.	- 42	tot
2. Grausilber-K. ♂	I.	- 25	- 6
3. Grausilber-K. ♂	I.	0	+ 4
4. Schecke ♀	I.S.	- 28	- 17
5. Schwarzsilber-K. ♀	I.S.	- 22	- 22
6. Holländer-K. ♀	I.S.	- 10	0
7. Japaner-K. ♂	I.1 Mt.nach S.	12	0
8. Japaner-K. ♀	I.1 Mt.nach S.	- 27	- 24
9. Japaner-K. ♀	I.3 Mte.nach S.	0	0
10. Japaner-K. ♂	I.3 Mte.nach S.	0	0
11. Japaner-K. ♂	I.3 Mte.nach S.	0	0
Durchschnitt: $M = 20,8 \%$ (1. - 8.) $\sigma_M = +4,6 \%$			
12. Schecke ♀	Kontrolle	0	- 6

+) I. = Implantation eines Druckkörpers, S. = Splenektomie

Tabelle 3: Entfernung des großen Netzes:

Versuchstier	Eingriff ⁺⁾	Änderung der Erythrozytenkonzentration in % des Ausgangswertes	
		nach ~ 1 Woche	nach ~ 2 Mtn.
1. Russen-K. ♂	O.	- 14	+ 2
2. Russen-K. ♂	O.	- 18	- 11
3. Hermelin-K. ♀	O.	- 16	- 16
4. Hermelin-K. ♀	O.	- 32	+ 2
5. Hermelin-K. ♂	O.	- 18	+ 5
6. Russen-K. ♀	O.S.	- 26	- 9
7. Russen-K. ♂	O.S.	- 26	tot
8. Hermelin-K. ♂	O.S.	- 12	- 11
9. Neuseel.-K. ♂	O. 2 Mte.nach Sch.	0	0
10. Neuseel.-K. ♀	O. 2 Mte.nach Sch.	0	0
Durchschnitt: $M = 20,3 \%$ (1. - 8.) $\sigma_M = +2,5 \%$			

+) O. = Omentektomie, Sch. = Scheinoperation

4. Unterbindung der linken großen Magenvene (V. coronaria ventriculi)

Die Tiere der vorhergehenden Versuchsgruppen wurden nach Ablauf von 2 Monaten getötet. Die Sektion ergab, vor allem bei denjenigen Tieren, deren Blutverdünnung sich zu diesem Zeitpunkt noch nicht rückgebildet hatte, eine vermehrte Gefäßzeichnung im Oberbauch. Dieser Befund stand mit der Annahme in Einklang, daß die entstandenen Stellwertsschwankungen durch eine Druckerhöhung der Oberbauchgefäße verursacht sind. Eine solche Druckerhöhung kann von außen durch Kompression oder von innen bei Gefäßunterbindung entstehen.

An einer weiteren Gruppe von Kaninchen wurden deshalb die bereits erwähnten Versuche von WOLLHEIM (29) nachgearbeitet, der durch verschiedene Gefäßunterbindungen im Oberbauch Anämien von ähnlicher Dauer und Stärke auslösen konnte. Bei dieser Versuchsgruppe sollte gleichzeitig durch Bestimmung von Plasamenge und Hämatokrit die Art der entstehenden Anämie geprüft werden.

Methodik: Die Laparotomie und die bei einem Teil der Tiere vorgenommene Splenektomie erfolgten in der in Abschnitt 1 beschriebenen Weise, anschließend Vorziehen des Magens und Unterbindung der großen linken Magenvene vor deren Vereinigung mit der Milzvene, so daß deren Abfluß zur Pfortader unbehindert war, sofern die Milz erhalten worden war.

Ergebnis: Die Untersuchungen erstreckten sich auf 22 Kaninchen. Bei alleiniger Unterbindung der großen Magenvene ließ sich bei vier von fünf Tieren eine Verdünnung von im Mittel $18,2 \pm 4,1$ % erzeugen (Tab. 4a u. 4b). Bei 3 dieser Tiere klang sie jedoch, wie nach den Splenektomien innerhalb weniger Tage ab, während sie im vierten Fall über zwei Monate anhielt.

Bei 7 Tieren, deren Milz gleichzeitig mit der Venenunterbindung entfernt wurde, überdauerte die Anämie, die in allen Fäl-

Tabelle 4a: Unterbindung der V.coronaria ventriculi mit Plasmavolumensbestimmung:

Versuchstier	Eingriff ⁺)	Änderung der Erythrozytenkonzentration in % des Ausgangswertes	nach ~ 1 Woche	nach ~ 2 Monaten
1. Russen-K. ♀	V.	- 23	- 11	- 4
2. Blauer Wiener ♀	V.P.	- 22	- 4	-
3. Blauer Wiener ♀	V.P.	- 20	- 2	-
4. Blauer Wiener ♂	V.P.	- 2	- 2	-
5. Blauer Wiener ♂	V.P.	- 24	- 13	-
Durchschnitt: $M = 18,2 \%$ $\bar{G}_M = +4,1 \%$				
$M = 6,4 \%$ $\bar{G}_M = +2,5 \%$				
6. Blauer Wiener ♀	Kontrolle	0	0	- 2

+) V. = Venenunterbindung, P. = Plasmavolumensbestimmung

Tabelle 4b: Unterbindung der V.coronaria ventriculi mit Splenektomie
und Plasmavolumensbestimmung:

Versuchstier	Eingriff ^{+) ++)}	Änderung der Erythrozytenkonzentration in % des Ausgangswertes 1 Tag nach P. 1 Tag nach V.S. nach 1 Woche nach 2 Monaten			
7. Dt. Riese	♂ V.S.P.	-	- 29	- 31	- 31
8. Dt. Riese	♀ V.S.P.	0	- 46	- 28	- 6
9. Dt. Riese	♀ V.S.P.	1	- 22	- 15	tot
10. Dt. Riese	♀ V.S.P.	1	- 17	- 29	tot
11. Dt. Riese	♂ V.S.P.	2	- 13	- 27	-
12. Dt. Riese	♀ V.S.P.	10	- 10	- 12	-
13. Dt. Riese	♂ V.S.P.	10	- 15	- 9	- 2
$M = 26,7 \% \quad \sigma_M = +5,0 \% \quad M = 20,3 \% \quad \sigma_M = +4,3 \%$					
14. Dt. Riese	♀ P.	-	- 22	-	- 13
15. Dt. Riese	♀ P.	-	- 24	-	- 9
16. Dt. Riese	♀ P.	-	- 21	-	0
17. Dt. Riese	♀ P.	-	- 16	-	- 16
18. Dt. Riese	♂ P.	-	- 14	-	- 8
19. Grausilber-K.	♂ P.	-	- 22	-	-
20. Grausilber-K.	♂ P.	-	- 20	-	-
$M = 18,0 \% \quad \sigma_M = +1,3 \% \quad M = 9,2 \% \quad \sigma_M = +2,7 \%$					
21. Dt. Riese	♀ Kontrolle	-	0	0	0
22. Dt. Riese	♂ Kontrolle	-	0	0	0
					2
					4

len eingetreten war, ausnahmslos die erste Woche und erreichte, soweit geprüft werden konnte, die Zweimonatsgrenze.

Bei den Tieren, deren Operation nicht direkt anschließend an die Plasmabestimmung erfolgt war, zeigte sich ein weiteres Phänomen: Stunden nach der Plasmabestimmung trat bei diesen 5 Tieren ein etwa gleichstarker Konzentrationsabfall wie bei den bisher erzeugten Verdünnungen auf, der jedoch nach zwei bis drei Tagen wieder ausgeglichen war.

Um dieses Phänomen weiter zu prüfen, wurde bei 7 Kaninchen eine Plasmabestimmung ohne Operation vorgenommen. Dabei ließ sich das obige Ergebnis reproduzieren; zusammen mit den 5 vorhergehenden Plasmabestimmungen lag die Verdünnung bei $18,0 \pm 1,3 \%$.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß eine länger anhaltende Stellwertsänderung nur dann auftritt, wenn zusammen mit der Venenunterbindung die Milz entfernt wird. Dies spricht gegen die Annahme, daß ein angenommener Rezeptor im Abflußbereich des Magens liegt. Um eine Anämie auszulösen, muß der Abfluß der Milz oder der milznahen Netzgefäße mitbetroffen sein. Die Unterbindung der Magenvene allein führt lediglich zu einer innerhalb wenigen Tagen auspendelnden Stellwertschwankung, ähnlich der Splenektomiereaktion. Diese Reaktion kann von der sich in noch wesentlich kürzerem Zeitraum erfolgenden Stellwertsschwankung nach Plasmabestimmung überlagert werden. Auf eine zweite Plasmabestimmung wurde bei den anhaltenden Anämien aus diesem Grunde verzichtet.

II. Mechanische Eingriffe

5. Saugversuche am Ohr:

Bei den vorhergehenden Versuchen hatte eine Blutentnahme aus der Ohrtrandvene des Kaninchens mithilfe einer Saugglocke (10)

zu einer signifikanten Blutverdünnung geführt, deren Höhe in keinem Verhältnis zu dem erlittenen Blutverlust stand. Es wurde deshalb bei einer Gruppe von Tieren geprüft, ob auch die Saugwirkung allein eine Anämie auslösen kann.

Methodik: Es wurde mit der gleichen Dauer und Stärke wie bei den Plasmabestimmungen gesaugt, jedoch ohne Blutentnahme.

Ergebnis: Bei den 6 untersuchten Tieren trat eine Blutverdünnung auf, deren durchschnittliche Höhe von 18 % derjenigen bei der Plasmabestimmungen entsprach. Das Absinken der Blutzellkonzentration erfolgte wenige Stunden nach der Manipulation und hielt im Durchschnitt 2 Tage an. Bemerkenswert war, daß die Anämie besonders deutlich war, wenn sich an der Saugstelle ein Ödem gebildet hatte. Die Eintrittsgeschwindigkeit, die Normochromie und das rasche Abklingen ohne Retikulozytenkrise sprachen auch hier für eine Verdünnungsanämie.

6. Druckversuche am Oberbauch:

Die Befunde des ersten Teiles der Arbeit zeigen, daß operative Eingriffe, die auf verschiedenen Wegen zu einer Druckerhöhung in den Oberbauchgefäßen führen, in der Lage sind, den Stellwert der Erythrozytenkonzentration im Blut für einige Zeit zu senken. Im gleichen Sinne lassen sich die in der Einleitung erwähnten Befunde von BLOCH (32) deuten, der bei Ziegen durch kurzfristigen Druck mit einer Gummimanschette einen vorübergehenden Anstieg der Blutzellkonzentration erzielte. Diese Versuche wurden in modifizierter Form am Kaninchen nachgearbeitet.

Methodik: Den Tieren wurde in Höhe des Rippenbogens eine elastische Binde von 6 cm Breite fest um den Körper gelegt, so daß ein starker Druck auf den Oberbauch ohne sichtbare Behinderung der Atmung ausgeübt wurde. Die Kompressionsdauer lag zwischen 10 Minuten und 4 Stunden. Die Tiere hatten während dieser Zeit völlige Bewegungsfreiheit.

Ergebnis: Das Ergebnis der Versuche zeigt Tabelle 5:

Tabelle 5: Druckversuche am Oberbauch:

Zahl der Versuche	Kompressionsdauer	Änderung der Erythrozytenkonzentration in % des Ausgangswertes	
		max. Anstieg	max. Abfall
6	10 - 20 Min.	0 - 5 %	0 %
7	2 - 4 Stdn.	14 -20 %	10 -12 %

Der Befund von BLOCH ließ sich reproduzieren. Der Anstieg der Blutzellkonzentration nahm mit der Dauer der Kompression zu. Der Abfall auf die Ausgangskonzentration erfolgte mit einer geringen negativen Nachschwankung. Der Versuch ließ sich nach einer Erholungspause am gleichen Tier wiederholen. Die Schnelligkeit des Reaktionsablaufes weist wiederum auf eine reine Volumenschwankung hin.

III. (7.) Aderlaßversuche an normalen und entmilzten Tieren:

Bei den Untersuchungen im ersten Teil der Arbeit hatte sich gezeigt, daß die normale Milz zwar keinen unmittelbaren Einfluß auf den Stellwert der Erythrozytenkonzentration hat, daß aber das Belassen, bzw. Entfernen der Milz einen Einfluß auf die bei den verschiedenen Eingriffen eingetretenen Stellwertsschwankungen hatte. Dieser Befund sollte in der folgenden Versuchsgruppe noch einmal nachgeprüft werden.

Methodik: Es wurden für diesen Versuch 3 Paare gleichschwerer Kaninchen verwendet, die jeweils aus dem gleichen Wurf stammten. Der eine Partner wurde 1 Monat vor dem Versuch entmilzt. Beide Partner hatten vor dem genormten Aderlaß von 12 ml/kg Körpergewicht annähernd gleiche Erythrozyten- und Hämoglobinkonzentration.

Ergebnis: Die entmilzten Partner verdünnten jeweils schneller und tiefer als die Vergleichstiere. Beide erreichten jedoch zum gleichen Zeitpunkt wieder das Ausgangsniveau. Dieses Ergebnis steht mit den vorhergehenden Befunden in Einklang. Es muß allerdings angenommen werden, daß sich bei der Blutverdünnung der Einfluß des Aderlasses mit dem der Saugwirkung bei der Blutentnahme überlagert hat. Die Fragestellung des Versuches, ein unterschiedliches Verhalten von normalen und milzlosen Kaninchen zu finden, wurde dadurch jedoch nicht beeinflusst.

IV. Pharmakologische Versuche:

In dieser Gruppe von Versuchen sollte geprüft werden, ob der Stellwert der Erythrozytenkonzentration auch pharmakologisch beeinflusst werden kann. Eine solche Möglichkeit ist in der Literatur z.B. bei der Behandlung mit Phanazetinderivaten (28) und Cortison (27) als "unerwünschte Nebenwirkung" diskutiert worden. Dabei bleibt die Frage offen, ob diese Stellwertsänderungen an der gleichen Stelle des Regelkreises eingreifen.

8. Infusion von physiologischer Kochsalzlösung:

Mit dem Mikroinfusionsgerät wurden 3 Kaninchen steigende Mengen physiologischer Kochsalzlösung (40 - 150 ml) bei fallender Infusionsdauer (120 - 60 Minuten) infundiert. Eine signifikante Änderung der Erythrozytenkonzentration konnte jedoch nicht festgestellt werden. Eine maximale Zufuhr von 150 ml Kochsalzlösung in einer Zeit von 60 Minuten wurde in wenigen Stunden kompensiert. Der Abfall der Erythrozytenkonzentration während dieses Zeitraumes lag unter 8 %.

9. Infusion von Phenylbutazon und Laurinsäure: +)

Methodik: 30 bis 100 mg Butazolidin (Geigy), bzw. Natriumlaurat wurden in 5 bis 100 ml physiologischer Kochsalzlösung mit verschiedener Geschwindigkeit infundiert. Das Gewicht der Tiere lag zwischen 2,5 und 3,5 kg.

Ergebnis: Das Ergebnis einer Versuchsreihe an 15 Kaninchen veranschaulicht die Tabelle 6. Beide Substanzen bewirken eine Abnahme der Erythrozytenkonzentration im Blut. Die infundierte Flüssigkeitsmenge scheint hierbei einen verstärkenden Einfluß auf die eingetretene Verdünnung zu haben. Diese lag im Mittel bei 24,7 %. Das Maximum der Verdünnung wurde nach etwa 24 Stunden erreicht. Nach einigen Tagen begann die Erythrozytenkonzentration wieder anzusteigen und nach 10 - 14 Tagen war der Ausgangswert mit 3 Ausnahmen wieder erreicht.

10. Infusion von HämolySAT:

Zu dieser Versuchsgruppe hat die Annahme geführt, daß eine vermehrte in vivo-Hämolyse, wie sie in geringem Maße bei einem Teil der Versuchsanordnungen des ersten Teiles der Arbeit aufgetreten war, durch das freiwerdende Hämoglobin oder dessen Abbauprodukte zu einer Blutverdünnungsreaktion geführt haben könnte.

In den folgenden Versuchen wurde deshalb Kaninchen HämolySAT von eigenen, arteigenen oder von Schweineerythrozyten infundiert und die Reaktion der Blutzellkonzentration beobachtet.

Methodik: Das Kaninchenblut wurde ebenso wie das Schweineblut als Zitratblut gewonnen. Die Erythrozyten wurden abzentrifugiert und nach dreimaligem Waschen in physiologischer Kochsalzlösung durch 24-stündiges Einfrieren auf -23°C hämolytisiert. Nach dem Auftauen und Abzentrifugieren der Stromata in einer Servall-Zentrifuge (Modell SS Ia, 15000 UpM/30 Minu-

+) Diese Versuche wurden z.T. gemeinsam mit Dr.G.Brittinger und Dr.G.Nass durchgeführt.

Tabelle 6: Infusion von Phenylbutazon und Laurinsäure:

Versuch	Substanz	Menge (mg)	Lösungsmittel- menge (ml)	Maximale Verdünnung in % des Ausgangswertes
1	Butazolidin	20	20	15
2	Butazolidin	30	60	19
3	Butazolidin	30	80	17
4	Butazolidin	30	100	40
5	Butazolidin	40	100	34
6	Butazolidin	60	100	33
7	Butazolidin	100	5	9
8	Butazolidin	100	5	18
9	Butazolidin	100	5	20
10	Butazolidin	100	5	22
11	Butazolidin	100	5	17
12	Laurinsäure	30	40	24
13	Laurinsäure	30	90	38
14	Laurinsäure	30	90	23
15	Laurinsäure	30	90	41

Durchschnitt: M = 24,7 %

ten) wurde die Hämoglobinkonzentration des Überstandes bestimmt. Die infundierte Menge betrug bei einer Infusionszeit von 20 Minuten etwa 1 g Hämoglobin in 20 ml physiologischer Kochsalzlösung.

Ergebnis: Die 3 untersuchten Tiere verhielten sich ähnlich wie nach einer Kompression des Oberbauches. Nach etwa 2 Stunden trat eine Zellkonzentrationszunahme zwischen 15 und 20 % auf, die von einer Verdünnung zwischen 20 und 25 % gefolgt war. Nach 24 Stunden war der Ausgangswert wieder erreicht. Zu diesem Zeitpunkt war auch keine Vermehrung des Plasmahämoglobinspiegels zu bemerken, der während der Infusion von einigen mg% auf annähernd 4 g% gestiegen war. Größere Mengen frei im Kreislauf befindlichen Hämoglobins haben also, soweit aus den wenigen Versuchen geschlossen werden darf, einen Einfluß auf die Erythrozytenkonzentration.

Daß allerdings die bei den operativen Versuchen freigewordenen kleinen Mengen einen solchen Einfluß ausüben konnten, ist unwahrscheinlich.

11. Injektion von Pyrogenen:

In dieser Versuchsgruppe sollte geprüft werden, ob auch Pyrogene in der Lage sind, Änderungen der Erythrozytenkonzentration im Blut auszulösen, zumal zahlreiche andere hämatologische Reaktionen während einer Pyrogenbehandlung bekannt sind (39).

Methodik: "Pyrexal" (Endotoxin aus *Salmonella abortus equi*, Wanderwerke) wurde in wässriger Lösung mit der Konzentration von 1 γ /ml in die Ohrtrandvene gespritzt. Die verabreichte Menge lag bei 2 bis 3 γ /kg Körpergewicht. "Pyrifer" (Homogenat aus *Escherichia Coli* O8, ASTA) wurde in der gleichen Weise verabreicht. Die Menge lag bei 3000 Einheiten pro kg Körpergewicht.

Ergebnis: Die Injektion von Pyrifer war bei 2 Tieren erfolgt und hatte keinen Einfluß auf die Erythrozytenkonzentration.

Die Injektion von Pyrexal führte bei 6 untersuchten Tieren zu einer innerhalb Stunden erfolgenden Blutverdünnung von durchschnittlich 20 % ohne signifikanten vorherigen Konzentrationsanstieg, die sich bis zum nächsten Tag wieder normalisierte. Während dieses Zeitraumes trat jedoch ein deutlicher Anstieg des Färbeindex auf.

Mit diesem Befund beschäftigt sich der folgende zweite Teil der Arbeit.

B. Untersuchungen über die Regelung der Hämoglobinkonzentration

im Blut.

I. Untersuchungen über kurzfristige Färbeindex-Schwankungen.

Wie in der Einleitung dargelegt wurde, gilt die Hämoglobinkonzentration im Blut als eine lineare Funktion der Erythrozytenkonzentration; Verschiebungen des Färbeindex, des Verhältnisses der Hämoglobinmenge zur Erythrozytenzahl, könnten somit nur über längere Zeiträume hinweg durch die Bildung farbstoffreicherer oder farbstoffärmerer Erythrozyten erfolgen. Allerdings ist beim einzelnen Individuum die Hämoglobinkonzentration auch über größere Zeiträume hinweg bemerkenswert konstant (40). Kurzfristige Änderungen der Hämoglobinkonzentration müßten immer durch entsprechende Änderungen der Erythrozytenkonzentration verursacht sein und ohne Färbeindexschwankung verlaufen, da die Plasmahämoglobinkonzentration in diesem Rahmen keine Rolle spielt. Von großem Interesse waren deshalb die Befunde von BENARD, der über eine innerhalb 24 Stunden auftretende Polyzythämie mit deutlichem Färbeindexabfall bei Kaninchen berichtet, die er durch intravenöse Gaben von Vitamin B₁₂ oder Folsäure erzielte (41,42). Das Wichtige lag dabei nicht in der überstürzten Ausschwemmung reifer, farbstoffarmer Zellen, sondern darin, daß sich die Hypochromie nach 24 Stunden gleich-

mäßig über die ganze Population verteilte. BENARD schloß daraus, daß es eine Hämoglobinaustauschmöglichkeit zwischen den einzelnen Erythrozyten geben müsse. Dieser Schlußfolgerung steht allerdings der Befund entgegen, daß sich die Radioaktivität Fe^{59} -markierter Erythrozyten nicht auf andere Erythrozyten verteilt (43).

Auch bei unseren Untersuchungen über die Regelung der Erythrozytenkonzentration im Blut waren, insbesondere nach Splenektomie und nach Injektion von Pyrexal, kurzfristige Schwankungen des Färbeindex aufgetreten. Diese Befunde, sowie deren weitere Überprüfung, werden im folgenden berichtet.

1. Splenektomien

Bei den 8 splenektomierten Kaninchen der ersten Versuchsgruppe war bei halbstündlicher Bestimmung von Erythrozyten- und Hämoglobinkonzentration aufgefallen, daß regelmäßig wenige Stunden nach der Operation ein Färbeindexanstieg auftrat, der sich bis zum nächsten Tag wieder verlor. Ein zeitlicher Zusammenhang mit den dargestellten Zellkonzentrationsschwankungen konnte dabei nicht festgestellt werden. Der Anstieg erfolgte 2 bis 5 Stunden nach der Splenektomie und hatte eine maximale Höhe zwischen 8 und 14 %. Die Abbildung 2 gibt den typischen Kurvenverlauf bei einem der Tiere wieder. Ein Gleichbleiben oder ein Abfall des Färbeindex wurde bei keinem der Tiere beobachtet. Bei den übrigen operativen Eingriffen trat das Phänomen nicht auf.

2. Pyrexalinjektionen:

Wie bereits in Kapitel III erwähnt wurde, hatte die Injektion von Pyrexal nicht nur zu einem vorübergehenden Absinken der Erythrozytenkonzentration, sondern auch zu einer Schwankung des Färbeindex geführt. Der Versuch war an 6 Kaninchen durchgeführt worden. Der Färbeindex stieg ebenfalls zwischen 8 und 14 %; auch der zeitliche Verlauf entsprach demjenigen nach einer Splenektomie. Die anderen pharmakologischen Versuche hatten keine derartige Reaktion zur Folge.

II. Untersuchungen über den Entstehungsmechanismus der Färbe- indexschwankungen.

1. Die erste Möglichkeit, die geprüft wurde, war die einer reversiblen intravasalen Verklumpung von Erythrozyten, wie sie z.B. SWANK beim Füttern größerer Fettmengen bei Kaninchen beobachtet hatte. Dort konnte kapillarmikroskopisch, aber auch in einer Zellsuspension eine Aggregierung der Zellen, meist in Rollenform gefunden werden, die sich nach einigen Stunden wieder löste (44).

Es war nicht auszuschließen, daß sich solche Aggregate auch bei den gefundenen Färbeindexschwankungen intravasal bildeten und in der für die Zählung im Hellige-Hämoskop erforderlichen Blutverdünnung 1:2000 in Gowers'scher Lösung nicht lösten. Da es sich bei diesem Gerät um eine Streuungs- und nicht um eine Trübungsmessung handelt, bei der fast nur die Zahl der Partikel und kaum deren Größe registriert wird, könnte dadurch eine zu niedrige Erythrozytenzahl bei normalem Hämoglobingehalt registriert werden.

Um diese Frage zu entscheiden, wurde deshalb a) der Verlauf des Färbeindex während einer Fettfütterungsreaktion und b) das mikroskopische Bild einer Zellaufschwemmung während eines Färbeindexanstieges geprüft.

Im Falle a) trat kein Färbeindexanstieg, im Falle b) keine Verklumpung auf. Damit konnte eine Verklumpung als Ursache für unsere Befunde ausgeschlossen werden.

2. Als zweite Möglichkeit konnte es sich bei unseren Beobachtungen um eine verstärkte in vivo-Hämolyse handeln, bei welcher die Zellschatten aus dem Kreislauf eliminiert würden, während das Hämoglobin zum Teil wenigstens dort verbliebe, entweder an Erythrozyten gebunden, bzw. in sie aufgenommen oder aber als freies, bzw. haptoglobingebundenes Plasmahämoglobin. Der auf

diese Weise entstandene Hämoglobinüberschuß müßte ebenfalls als Färbeindexanstieg registriert werden.

Um die Möglichkeit einer Verteilung von Hämoglobin zwischen den einzelnen Erythrozyten zu prüfen, wurden zunächst die Versuche von BENARD nachgearbeitet.

Methodik: 29 Kaninchen verschiedener Rassen, alle im Gewicht von 2,5 bis 3,5 kg, wurde 15 mg Folsäure-Natriumsalz ("Folsan" Kalichemie Hannover) in 1 ml wässriger Lösung intravenös gespritzt. Erythrozyten und Hämoglobinkonzentration wurden über 24 Stunden zweistündlich bestimmt.

Ergebnis: Der Färbeindex der Tiere schwankte in der methodisch bedingten Breite von $\pm 2\%$. Eine Zunahme der Erythrozytenkonzentration war nur in einem Fall in Höhe von 9 % zu beobachten.

Nachdem die BENARDSchen Befunde nicht zu reproduzieren waren, wurden folgende weitere Punkte geprüft: a) der Plasmahämoglobinspiegel und der Erythrozytendurchmesser im Verlaufe eines Färbeindexanstieges und b) deren Reaktion und die des Färbeindex auf eine Infusion von Eigenhämolysat.

Methodik: Der Erythrozytendurchmesser wurde okularmikrometrisch bestimmt. Die Plasmahämoglobinbestimmung und die Infusion von Hämolysat sind bei der allgemeinen Methodik und im Kapitel IV beschrieben.

Ergebnis: a) der Plasmahämoglobinspiegel zeigte einen geringfügigen Anstieg von 0,6 auf 2,5 mg%. Der Erythrozytendurchmesser war nicht signifikant verändert. b) der Plasmahämoglobinspiegel zeigte bei 3 Versuchen einen deutlichen Anstieg auf 0,4 - 0,5 g%. Dieser Wert war etwas geringer als nach der infundierten Hämoglobinmenge zu erwarten war, was auf eine reaktive Blutverdünnung zurückzuführen sein könnte. Der Färbeindexanstieg lag zwischen 8 und 12 %, war also wesentlich höher, als es eine Zufuhr von 5 % des Gesamthämoglobins erlaubt hätte. Dieser Effekt spricht für eine zusätzlich eingetretene Hämolyse.

Diskussion

=====

Im ersten Teil der Arbeit wurde versucht, rasch eintretende Stellwertsänderungen der Erythrozytenkonzentration im Blut beim Kaninchen experimentell zu erzeugen. Damit sollten verschiedene in der Einleitung beschriebene physiologische und pathologische Befunde geklärt und in das bisher bekannte System der Erythrozytenkonzentrationsregelung eingeordnet werden. Bei einer Reihe von Versuchsanordnungen ist dies gelungen.

Die Ergebnisse lassen sich in 3 Gruppen einordnen:

- 1) innerhalb Stunden ablaufende Pendelbewegungen, in deren Verlauf der ursprüngliche Stellwert unter- und überschritten wurde;
- 2) innerhalb Tagen ablaufende Pendelbewegungen, die lediglich eine gegenüber 1) gestrecktere Form aufwiesen;
- 3) über Wochen und Monate verlaufende Konzentrationsabfälle, die langsam wieder zur Norm zurückkehrten,

Zur ersten Gruppe gehörten die Druckversuche am Oberbauch und ein Teil der Saugversuche am Ohr; zur zweiten Gruppe gehörten die restlichen Saugversuche, die Plasmavolumensbestimmungen, die Scheinoperationen und Splenektomien, sowie ein Teil der pharmakologischen Versuche, wie Pyrexal- und Hämoglobininjektionen; zur dritten Gruppe gehörten die Omentektomien, die Implantationsversuche, die Venenunterbindungen mit gleichzeitiger Splenektomie, sowie die restlichen pharmakologischen Versuche, z.B. jene mit Antiphlogistika.

Der schnelle Reaktionseintritt und der sinusförmige Verlauf der ersten beiden Versuchsgruppen machen A) einen Angriff am Erythropoesemechanismus unwahrscheinlich. Dagegen kommt B) eine Änderung der Hämolyse, d.h. der normalen Zellabbaurate in Frage; eine solche läßt sich an einer Zunahme des freien Hämoglobins oder dessen Abbauprodukten, sowie nach kurzer Zeit an einer Retikulozytenvermehrung feststellen; oder C) eine Änderung des Blutvolumens, die durch die stärkere Verdünnung eines injizierten Farbstoffes im Plasma, ohne

gleichzeitige Zunahme des freien Hämoglobins und der Retikulozyten, charakterisiert ist. Ein Abfall des Hämatokrits, d.h. der Erythrozytenkonzentration ist in jedem Fall zu erwarten.

In der folgenden Tabelle sind die Befunde zusammengestellt, mit deren Hilfe sich die verschiedenen Entstehungsmechanismen eines Stellwertsabfalles der Erythrozytenkonzentration gegeneinander abgrenzen lassen.

Art d.Stellwertsabfalles	Retikulozytenkonz.	Erythrozytenkonz. (Hämatokrit)	Plasmavolumen	Plasma-Hgb.
Hypoplast.A.	vermindert	vermindert	unveränd.	vermindert
Hämolyt.A.	vermehrt	vermindert	unveränd.	vermehrt
Hypervolämie	unveränd.	vermindert	vermehrt	unveränd.

Bei den durchgeführten Versuchen konnte in keinem Fall eine deutliche Retikulozytenvermehrung festgestellt werden. Die Ergebnisse der Plasmavolumensbestimmung waren nicht verwertbar, da sich die angewendete Bestimmungsmethode als unbrauchbar erwies: die Blutentnahme durch Absaugen aus der Ohrtrandvene hatte bereits einen starken Stellwertsabfall zur Folge. Aus diesem Grunde waren auch die Hämatokritbestimmungen nicht verwertbar und es mußte als Maß der Verdünnung allein auf die Bestimmung der Erythrozytenkonzentration zurückgegriffen werden. Deren Wert war vermindert, bzw. zeigte die beschriebenen Pendelbewegungen. Der Plasmahämoglobinspiegel war, soweit bestimmt, geringfügig erhöht, lediglich bei den Hämolysatinfusionen zeigte er erwartungsgemäß einen hohen Anstieg.

Diese Befunde sprechen eher für eine Vermehrung des Plasmavolumens als für einen Anstieg der Hämolyse. Deren zusätzliches Vorhandensein kann jedoch namentlich für die dritte Versuchsgruppe nicht ausgeschlossen werden; so fanden z.B. ALT-MAN und Mitarbeiter bei der BOCK-FRENTZELschen Unterbindung

eine verkürzte Erythrozytenlebensdauer. Bei den von WOLLHEIM durchgeführten Unterbindungen ist diese Möglichkeit nicht geprüft worden, es wird jedoch eine Vermehrung der Retikulozyten beschrieben. Deshalb ist auch für unsere Versuche, soweit sie jenen analog sind, eine Hämolysesteigerung nicht auszuschließen. Infolge der fehlenden Retikulozytose und nur geringen Vermehrung des freien Plasmahämoglobins kann sie jedoch kein großes Ausmaß haben. Es wäre jedoch zu prüfen, ob die, auch bei der zweiten Gruppe, gefundenen kleinen Hämoglobinnengen im Plasma in der Lage sind, die Volumensregelung zu beeinflussen. Für größere Hämoglobinnengen konnte in wenigen Versuchen gezeigt werden, daß sie zu einem Stellwertsabfall führen, so lange das freie Hämoglobin vermehrt ist.

Bemerkenswert ist, daß bei den länger andauernden Stellwertsänderungen die Milz immer in irgendeiner Weise beteiligt war, sei es, daß sie bei den Eingriffen mitentfernt werden mußte, um eine Verdünnung eintreten zu lassen, oder daß sie, wie bei einem Teil der Implantationsversuche, einer starken Quetschung ausgesetzt wurde. Selbst bei den Omentektomien, bei denen ein lang anhaltender Konzentrationsabfall auch ohne Milzbeteiligung eintrat, konnte bei deren Entfernung ein verlängender bzw. verstärkender Effekt beobachtet werden. Mit diesem Befund steht in Einklang, daß bei den 3 durchgeführten parallelen Aderlässen die milzlosen Tiere jeweils eine stärkere Verdünnungsreaktion zeigten, als die gesunden. Ähnliche Befunde sind aus der Literatur bekannt (18,19). Die Milz war bei unseren Versuchen innerhalb der Einmonatsgrenze entfernt worden, die sich als bedeutsam für den Versuchserfolg erwiesen hat; länger zurückliegende Entmilzungen hatten entweder keinen Einfluß mehr oder verhinderten sogar das Eintreten eines Stellwertsabfalles. Es ist allerdings nicht wahrscheinlich, daß dieses Phänomen ursächlich mit der Milz zusammenhängt, denn wie die Tab. 3 zeigt, trat es auch nach Scheinoperation auf. Es ist vielmehr anzunehmen, daß einige Zeit nach einem ersten abdominalen Eingriff sich Verwachsungen

und Veränderungen der Kreislaufverhältnisse ausbilden, die das Ergebnis einer zweiten Operation verfälschen.

Über den Mechanismus der erzeugten Stellwertsänderungen lassen sich keine klaren Aussagen machen. Es bleibt offen, ob dabei echte Rezeptoren im Oberbauch, bzw. bei den pharmakologischen und den Saugversuchen an anderer Stelle, getroffen werden, oder ob die Regelung der Erythrozytenkonzentration an einem der bekannten oder unbekannten Stellglieder angangenen wird.

Da die mechanisch ausgelösten Stellwertsänderungen auf die verschiedensten Kompressionen, Unterbindungen und Resektionen hin auftraten, ist die Reizung eines umschriebenen Fühlers wenig wahrscheinlich. Dagegen lassen sich jedoch die Befunde vielleicht in das System der Blutvolumensregelung auf intrathorakale Druckschwankungen einordnen.

GAUER und HENRY (21) haben gefunden, daß Dehnung des linken Herzvorhofes zu einer Verdünnung bzw. Oligurie führt. Später stellte BARTTER (45) fest, daß eine Einengung der V. cava caudalis sowie der A. carotis communis den gleichen Erfolg hat, während eine Dehnung des rechten Vorhofes nach ANDERSEN (46) die umgekehrte Reaktion zur Folge hat. Unsere beschriebenen Versuchsanordnungen könnten diesen Reaktionsmechanismen durch Weiterleitung der abdominalen oder, beim Saugen am Ohr, zerebralen Druckdifferenzen zum Thorax hin ausgelöst haben. Je nach dem, wie schnell sich die ursprünglichen Druckverhältnisse auf der Hochdruck- und Niederdruckseite des Herzens (PEARCE, 47) wieder hergestellt haben, mußten damit die Stellwertsänderungen wieder zur Norm zurückkehren.

Von den genannten Autoren konnte mittlerweile auch gezeigt werden, daß die Weiterleitung von den Rezeptoren über den Vagus zum zentralen Nervensystem erfolgt und daß als Stellmotor dabei vermutlich nicht nur die Nieren, sondern auch die Gefäßpermeabilität tätig sind. Resektion bzw. Unterkühlung dieses Nerven macht aus der geregelten eine gesteuerte Stell-

wertsänderung; denn der Reaktionseintritt wird nicht verhindert, wohl aber dessen Rückkehr zur Norm.

Unsere pharmakologisch ausgelösten Stellwertsänderungen scheinen dagegen eher am efferenten Schenkel des Regelkreises anzugreifen. In der Einleitung wurde bereits dargelegt, daß die Nebennierenrindenhormone bzw. Hypophysenhinterlappenhormone stellwertsverstellenden Einfluß auf die Blutvolumensregelung haben, daß sie aber nicht das stoffliche Prinzip der Regelung sind und, daß die betreffenden Organe sicher nicht deren Stellort enthalten. Es wurde jedoch bei den thorakal ausgelösten Blutverdünnungen regelmäßig ein Anstieg von Aldosteron bzw. Adiuretin gefunden (45,46,47). Es ist deshalb möglich, daß die von uns verabreichten Substanzen die betreffenden Organe beeinflussen oder aber, daß sie eine deren Hormonen analoge Natrium- und Wasserretention auslösen.

Der Stellwert der Erythrozytenkonzentration des Blutes beim Kaninchen kann demnach durch verschiedene mechanische und pharmakologische Eingriffe für kürzere oder längere Zeit in jeweils charakteristischer Weise verändert werden; es war dabei von Vorteil, daß das Kaninchen auf derartige Versuche sehr leicht anspricht. Diese Tatsache verlangte jedoch zur Sicherung der Ergebnisse eine genügend große Zahl von Versuchen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Möglichkeit eines Austausches von intra- und extrazellulärem Hämoglobin geprüft, die in einem Zusammenhang mit einer evtl. vorhandenen Hämoglobinkonzentrationsregelung stehen könnte. Ein solcher Hämoglobinaustausch ist noch kaum diskutiert worden. BENARD berichtet über eine Verteilung von Hämoglobin zwischen Erythrozyten und Retikulozyten; allerdings konnten wir seine experimentellen Befunde nicht bestätigen. BELCHER und HARISS (43) konnten dagegen zeigen, daß sich die Radioaktivität Fe^{59} -markierter Erythrozyten nicht gleichmäßig über die ganze Population verteilt.

Wenn ein Erythrozytenuntergang nicht gleichbedeutend mit einem Hämoglobinabbau wäre, würde ein solcher Hämoglobinkreislauf dem Organismus wenigstens einen kleinen Teil seiner Hämoglobinsynthese ersparen und andererseits kurzfristige Hämolysesteigerungen ohne Sauerstoffdefizit abfangen. Bei einer solchen Hämolysesteigerung müßte sich dieser Mechanismus in einem Färbeindexanstieg bemerkbar machen, da eine verminderte Zellzahl einer unverminderten Hämoglobinmenge gegenüber stünde.

Unsere Befunde betreffen solche kurzfristige Anstiege des Färbeindex, d.h. des Hämoglobins des Einzelerythrozyten; sie waren nach Splenektomie nach Injektion von Pyrexal und nach Infusion größerer Hämolysatmengen zu beobachten. Die Höhe des Anstieges lag im Durchschnitt bei 10 % des Ausgangswertes. Ein solcher Anstieg liegt außerhalb der 3 σ -Grenze des methodischen Fehlers, der bei der Erythrozytenzählung und Hämoglobinbestimmung gegeben ist ($< 6\%$); außerdem hätte bei einem solchen methodischen Fehler auch ein gelegentliches Gleichbleiben oder ein Abfall des Färbeindex beobachtet werden müssen. Ein weiterer Bestimmungsfehler infolge Verklumpung von Erythrozyten bei der streuungsoptischen Zählung konnte ebenfalls ausgeschlossen werden: bei einer künstlich hervorgerufenen Verklumpung durch Fettfütterung trat kein Färbeindexanstieg auf, und auf dem Höhepunkt der beobachteten Färbeindexanstiege konnte bei mikroskopischer Betrachtung einer Zellaufschwemmung in der Zählflüssigkeit keine Verklumpung festgestellt werden.

Es scheint deshalb als Ursache dieses Phänomens tatsächlich eine für den Zeitraum des Färbeindexanstieges beschleunigte Hämolyse in Frage zu kommen, bei der die Zellschatten aus dem Kreislauf eliminiert werden, während das Hämoglobin dort verbleibt. Mit dieser Annahme steht in Einklang, daß der maximale Anstieg des Färbeindex zeitlich ziemlich genau mit dem maximalen Abfall der Erythrozytenkonzentration zusammenfällt (Abb. 2). Dieser Abfall ist

also sicher nicht auf eine reine Verdünnungsreaktion, sondern auch auf eine Hämolyse zurückzuführen.

Es wurde nun das Verhalten des freiwerdenden Hämoglobins untersucht. Bei den beschriebenen Färbeindexanstiegen zwischen 8 und 14 % ergab die Plasmahämoglobinbestimmung nur geringfügig erhöhte Werte innerhalb eines Bereiches von wenigen mg%, die nicht in der Lage sein konnten, den Färbeindex zu beeinflussen, sondern nur als Hinweis auf eine stattgefundene Hämolyse gelten können. Bei den Hämolysatinfusionen, die bei einer Zufuhr von rund 5 % des Gesamthämoglobins einen Färbeindexanstieg um diesen Betrag erwarten ließ, trat ebenfalls ein Anstieg zwischen 8 und 12 % auf, der nur auf eine zusätzlich eingetretene Hämolyse zurückzuführen sein kann. Die Plasmahämoglobinkonzentration ergab dabei Werte, die der infundierten Hämoglobinmenge entsprachen.

Da also keinerlei Zusammenhang zwischen dem Färbeindex und der Höhe des Plasmahämoglobinspiegels zu verzeichnen war, ist eine Adsorption oder Resorption des Hämoglobins der untergegangenen Erythrozyten an die restlichen Zellen zu diskutieren, wobei vermutlich erst dann der Plasmahämoglobinspiegel erhöht wird, wenn die Aufnahmekapazität der Erythrozyten erschöpft ist.

Bei Färbeindexanstiegen von 8 - 14 % ist eine reine Adsorption unwahrscheinlich, eher ist eine Resorption anzunehmen. Eine solche Möglichkeit ist nach den Untersuchungen von BETKE (48) über eine reversible Hämolyse nicht ausgeschlossen. Allerdings handelt es sich bei den BETKESchen Versuchen um eine Wiederaufnahme von Hämoglobin in anhämolysierte Zellen, während in unserem Falle eine zusätzliche Aufnahme stattfinden müßte. Eine solche dürfte allerdings nur in einem zeitlich und mengenmäßig begrenzten Maße möglich sein; dafür spricht die verhältnismässig konstante Höhe des Färbeindexanstieges und der ebenfalls ziemlich konstante zeitliche Ablauf.

Aus den durchgeführten Versuchen wurde der Hinweis gewonnen, daß der Organismus kurzfristig erfolgende Hämolysesteigerungen vielleicht dadurch kompensiert, daß er zwar die Zellschatten aus dem Kreislauf eliminiert, das Hämoglobin jedoch zunächst mit Hilfe der intakten Zellen zurückhält, daß einem solchen Mechanismus jedoch enge zeitliche und mengenmäßige Grenzen gesetzt sind. Ob ein solcher Mechanismus auch unter physiologischen Bedingungen existiert, bzw. ob er sich innerhalb einer übergeordneten Hämolyseregelung abspielt, ist unbekannt.

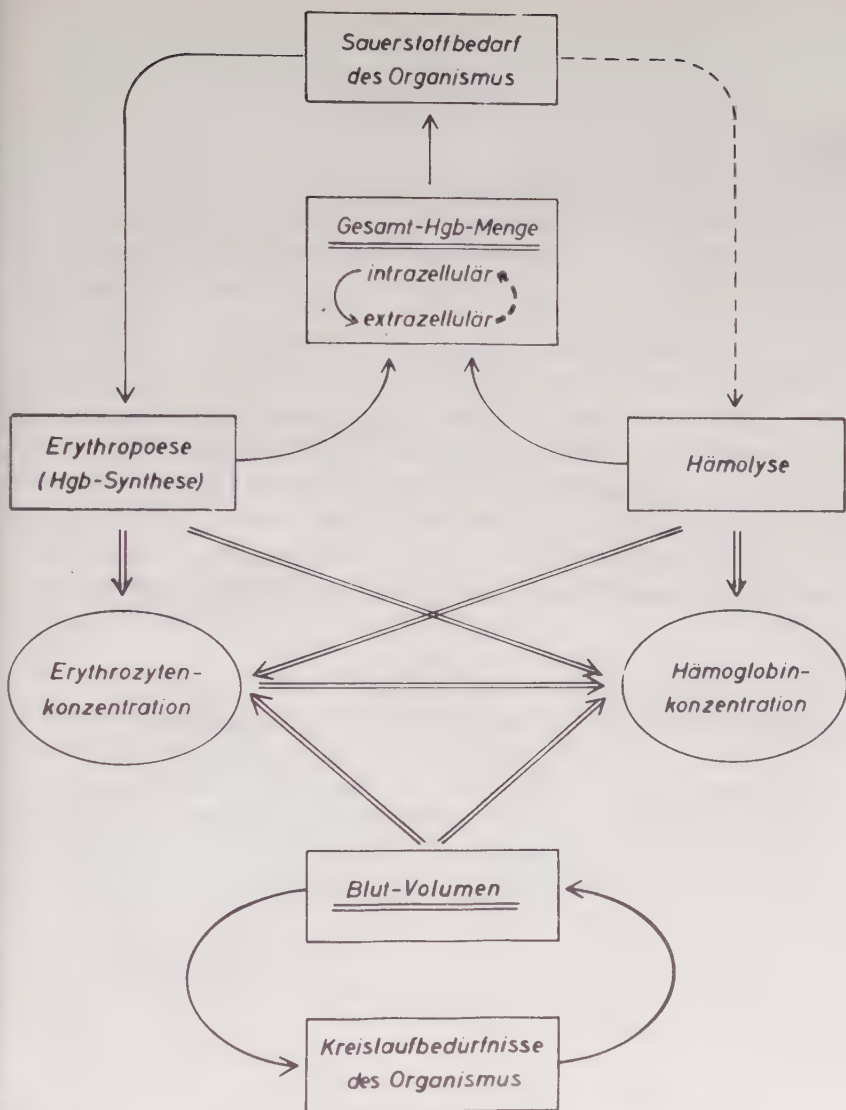


Abbildung 1: Regelungsbeziehungen der Erythrozyten- und Hämoglobinkonzentration im Blut.

Geschlossene Regelkreise sind durch einfache Pfeile ($\longrightarrow$), steuernde Eingriffe ohne Rückkoppelung durch doppelte Pfeile ($\Longrightarrow$) gekennzeichnet worden.

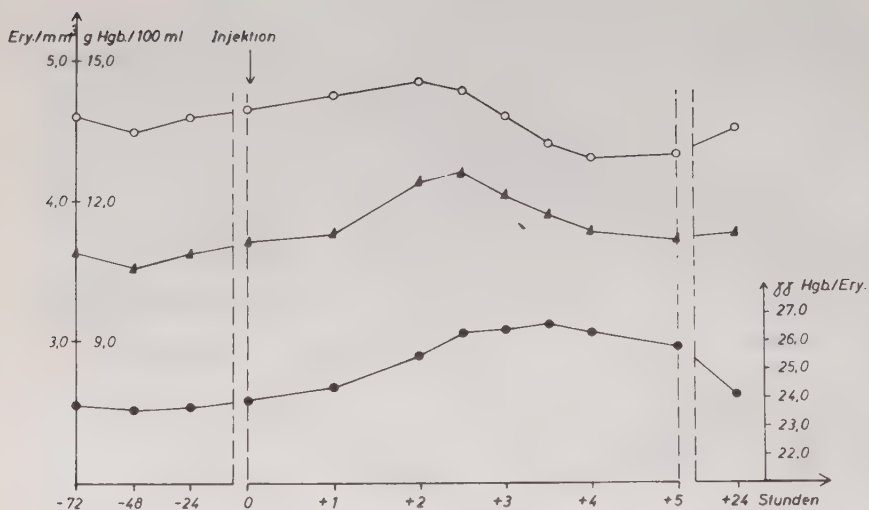


Abbildung 2: Verlauf des Färbeindex nach Injektion von 3 γ / kg "Pyrexal" bei einem Kaninchen.

- — ○ Erythrozytenkonzentration in Mill./mm³
- ▲ — ▲ Hämoglobinkonzentration in g/100 ml
- — ● Hämoglobinkonzentration pro Erythrozyt in $\gamma\gamma$

Zusammenfassung

=====

1. Es wurde bei Kaninchen der Stellwert der Erythrozyten- und Hämoglobinkonzentration sowie deren Verhältnis zueinander durch operative, mechanische und pharmakologische Eingriffe experimentell beeinflusst.

2. Die eingetretenen Stellwertsänderungen lassen sich in drei Gruppen einteilen: a) innerhalb Stunden verlaufende Pendelbewegungen, in deren Ablauf der Stellwert über- und unterschritten wurde, b) innerhalb Tagen verlaufende Pendelbewegungen, die lediglich einen gegenüber a) gestreckteren Verlauf aufwiesen und c) über Wochen und Monate verlaufende Stellwertsabfälle, die langsam wieder zur Norm zurückkehrten. Die Veränderungen lagen in einem Bereich von durchschnittlich 20 % des Ausgangswertes.

3. Zur ersten Gruppe gehörten Kompressionen des Oberbauches, sowie Saugen am Ohr. Zur zweiten Gruppe gehörten ebenfalls Saugversuche zum Teil mit gleichzeitiger geringfügiger Blutentnahme aus der eingeschnittenen Ohrrandvene, Scheinoperationen des Abdomens, Splenektomie, sowie Infusion von gereinigtem Hämolysat (5 % des Gesamthämoglobins) und Injektion von "Pyrexal" (2-3 γ /kg Körpergewicht, Endotoxin aus *S. abortus equi*). Zur dritten Gruppe gehörten Omentektomie, Implantation eines Druckkörpers in Milzlage mit oder ohne Splenektomie, Unterbindung der V. coronaria ventriculi mit gleichzeitiger Splenektomie sowie Injektion von Antiphlogistika.

4. Entfernung der Milz hatte einen verstärkenden Einfluß auf **S e n k u n g e n** des Stellwertes.

5. Eine Beteiligung der Erythropoeseregulation an den Stellwertsänderungen konnte mit ziemlicher Sicherheit ausgeschlossen werden. Für die erste Gruppe sind mit großer Wahrscheinlichkeit Schwankungen des Blutvolumens anzunehmen. Für die zweite und dritte Gruppe wird der gleiche Mechanismus, jedoch

überlagert von einer geringgradigen Hämolysesteigerung, angenommen.

6. Für die mechanisch ausgelösten Volumensschwankungen wird ein Zusammenhang mit der bekannten Blutvolumensregelung durch Druckschwankungen im Thorax diskutiert. Ebenso wird ein Einfluß von Hämolyseprodukten auf die Blutvolumensregelung diskutiert.

7. Durch Splenektomie und Injektion von Pyrexal konnte ein Stunden anhaltender Färbeindexanstieg von 8 - 14 % ausgelöst werden, der von nur unbedeutendem Anstieg des Plasmahämoglobinspiegels begleitet wird; der Befund liegt außerhalb der 3 σ -Grenze des methodischen Fehlers. Es wird ein Mechanismus diskutiert, der es dem Organismus erlaubt, kurzfristige Hämolyse dadurch auszugleichen, daß zwar die untergegangenen Zellen eliminiert, das freigewordene Hämoglobin jedoch bis zu einer gewissen Menge von den intakten Zellen zunächst zurückgehalten und erst langsam ausgeschieden werde.

Literatur:

=====

1. Wagner,R.: Z.Biol. 83, 59 (1925)
2. Wagner,R.: Z.Biol. 83, 120 (1925)
3. Wagner,R.: Z.Biol. 86, 367, 397 (1927)
4. DIN-Blatt 19 226
5. Schaefer,H.: in "Regelungsvorgänge in der Biologie", Verlag Oldenbourg, München, 54, S. 26 f.
6. Ruhenstroth-Bauer,G.: Handbuch der gesamten Hämatologie Bd. II, S. 59 f.
7. Brittinger,G.: Blut VI, 230 (1960) (Übersichtsarbeit)
8. Heilmeyer,L.: Rapport au Congrès de la Soc. Int. d'Hématol., Paris 1954
9. Bock,H. u. B.Frentzel: Klin.Wschr. 17, 1315 (1938)
10. Ruhenstroth-Bauer,G.: Arch.Exp.Path.u.Pharm. 211, 32 (1950)
11. Reissmann,K.R., W.L. Burkhardt u. B.Hoelscher: Blood 7, 337 (1952)
12. Otto,W. u. L.Heilmeyer: Z.exp.Med. 27, 144 (1931)
13. Altman,K.I., R.N.Watman u. K.Salomon: Nature 168, 827 (1951)
14. Davis,A.K. u. E.L.Alpen: Fed.Proc. 13, 32 (1954)
15. Ponder,E.: Rev.Hémat. 8, 119 (1953)
16. Crosby,W.H.: Blood 12, 155 (1957)
17. Heilmeyer,L. u. H.Begemann: "Blut und Blutkrankheiten" Berlin 1951
18. Kaufmann,W., F.W.Klussmann, J.Koch u. A.Lütcke: Pflügers Arch. 263, 253 (1956)

19. Ruhenstroth-Bauer, G. u. Arch. Exp. Path. u. Pharm. 214,
K.H. Maier: 464 (1952)
20. Pappenheimer, I.R., E.M. Am. J. Physiol. 167, 13 (1951)
Renkin u. L.M. Borrero:
21. Gauer, O. u. I.P. Henry: Klin. Wschr. 34, 356 (1956)
22. Ruhenstroth-Bauer, G. u. Z. exp. Med. 118, 290 (1952)
H. Teipel:
23. Swingle, W.W., J.J. Pfiff- Amer. J. Physiol. 107, 259 (1934)
ner, H.M. Vars u. W.M. Parkins:
24. Ruhenstroth-Bauer, G.: Pflügers Arch. 254, 487 (1952)
25. Herken, H.: Deutsch. Med. Wschr. 82, 2177 (1957)
26. Wolff, H.P., K.H. Koczorek Acta Endocrinol. 27, 45 (1956)
u. E. Buchborn:
27. Jager, B.V., H. Brown u. J. Lab. and Clin. Med. 37, 431 (1951)
N. Nickerson:
28. v. Rechenburg, M.K.: "Butazolidin" Stuttgart 1960
29. Wollheim, E.: Acta Pathol. Microbiol. Scand. XX,
372 (1943)
30. Price, V.E. u. R.E. Adv. in Cancer Res. Bd. V, 199 f.
Greenfield: (1958)
31. A.J.S. McFadzean, D. Todd Blood 13, 513, 534 (1958)
u. K.C. Tsang:
32. Bloch, M.S.: Science 127, 1056 (1958)
33. Betke, K. u. I. Rodig: Ärzt. Lab. 2, 95 (1956)
34. Coulter, W.H.: "Theory of the Coulter Counter",
Coulter Electronics, Chicago, Ill.
35. Markus, G. u. G.A. Feigen: Amer. J. Physiol. 180, 115 (1955)
36. Hamilton, L.A. e.a.: J. Lab. and Clin. Med. 52, 762 (1958)

37. Feissly, R. u. H. Lüdin: Rev.d'Hémat. 4, 481 (1949)
38. Derlath, S.: Angewandte Med. 10, 552
39. Wendt, F.: Deutsche Med.Wschr. 84, 2084 (1959)
40. v. Boros, J.: Z.Inn.Med. 3, 351 (1948)
41. Bénard, H. e.a.: Nature 167, 990 (1951)
42. Bénard, H. e.a.: Nature 167, 989 (1951)
43. Belcher, H.E. u. E.B. Hariss: J.Physiol. 146, 217 (1959)
44. Swank, R.L.: Amer.J.Physiol. 196, 473 (1959)
45. Bartter, F.C. u. D.S. Gann: Circulation 21, 1016 (1960)
46. Anderson, C.H., M. McCally u. G.L. Farrell: Endocrinology 64, 202 (1959)
47. Pearce, J.W.: Brit.Heart J. 23, 66 (1961)
48. Betke, K. e.a.: Z.Kinderheilk. 80, 54 (1957)
49. Sorèt, J.L.: Arch.d.Science.phys.et natur. 61 322 (1878)
50. Heilmeyer, L.: "Medizinische Spektrophotometrie" Jena 1933

Lebenslauf

Am 23. Juli 1935 wurde ich in Ludwigshafen am Rhein als Sohn des Lebensmittelchemikers Dr. Karl Zang und seiner Ehefrau Maria, geborene Stahl, geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Berlin, Schleife/Oberlausitz und Straubing trat ich im Jahre 1945 in das Altsprachliche Gymnasium in Ludwigshafen am Rhein ein; dort legte ich im Februar 1954 die Reifeprüfung ab.

Nach einem dreisemestrigen Studium der Rechtswissenschaft an den Universitäten Heidelberg und München studierte ich von 1955 bis 1960 an der Universität München Medizin. Das Physikum legte ich im Sommersemester 1957 ab. Das medizinische Staatsexamen bestand ich im Juni 1961. Seit März 1958 habe ich einen Arbeitsplatz am Max-Planck-Institut für Biochemie.

